

Clostridium difficile
Epidémiologie et Diagnostic

Dr V Blanc, CH Antibes
Antibes 20 Novembre 2015

  
Essentiels Médicaux
Clostridium difficile

1

Comité Scientifique

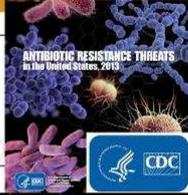
- Frédéric BARBUT CNR, Paris
- David BOUTOILLE Mal. Infectieuses, Nantes
- Vincent CATTOIR Microbiologie, Caen
- Gaëtan GAVAZZI Gériatrie, Grenoble
- Bruno GRANDBASTIEN Hygiène, Lille
- Florence LIEUTIER-COLAS Pharmacie, Nice
- Damien ROUX Réanimation, Colombes
- Harry SOKOL Gastroentérologie, Paris

Clostridium difficile aux Etats-Unis : une priorité de santé publique

Épidémiologie
& Impact

Urgent Threats

- Clostridium difficile
- Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
- Drug-resistant Neisseria gonorrhoeae





CLOSTRIDIUM DIFFICILE



250,000
INFECTIONS PER YEAR



14,000
DEATHS

\$1,000,000,000
IN EXCESS MEDICAL COSTS PER YEAR

THREAT LEVEL
URGENT ○○○○○○

This bacteria is an immediate public health threat that requires urgent and aggressive action.

Définition & Formes cliniques des ICD



Essentiels Médicaux
Clostridium difficile

Quelles sont les différentes formes cliniques ?

Définition & Formes cliniques

Spectre des manifestations cliniques

Colonisation

Diarrhée simple

Diarrhée fébrile

Formes graves

Tous les intermédiaires cliniques possibles, allant de la colonisation asymptomatique à la forme grave

Quelle est l'incidence des colonisations ?

Définition & Formes cliniques

- **Adultes :**
 - **2-4 %** de colonisation par des souches toxigènes dans la population générale ¹
 - **7-26 %** en services de court séjour ²
 - **5-7 %** en long séjour ³
 - **Jusqu'à 50 %** en long séjour en phase épidémique ⁴

1 – Viscidi R, *et al.* Gastroenterology 1981. 2 – Samore MH, *et al.* Clin Infect Dis 1994. 3- Walker KJ, *et al.* J Am Geriatr Soc 1993 4- Riggs M, *et al.* Clin Infect Dis 2007.

Quelle est l'incidence des colonisations ?

Définition & Formes cliniques

- **Nourrissons :**
 - Acquisition d'un microbiote complexe capable d'inhiber la croissance de *Clostridium difficile* au-delà d'un an
 - Immaturité des entérocytes : absence de récepteurs pour la toxine A de *Clostridium difficile*

Analyse poolée de 30 études

Données poolées 5 887 patients présentées selon les différentes catégories d'âges

Catégorie d'âge	Positivité cultures C. Difficile (%)
0 à 15 jours (n = 1172)	~27%
15 jours à 6 mois (n = 1094)	~37%
6 mois à 1 an (n = 772)	~37%
1 à 4 ans (n = 1034)	~15%
4 à 8 ans (n = 929)	~14%
8 ans et + (n = 945)	~4%

DA Enoch, et al. J Infect 2011.

Comment définir une infection à *Clostridium difficile* ?

Définition & Formes cliniques

D'après l'ESCMID (2009), une ICD est définie par :

(i) Un **tableau clinique compatible** avec une ICD et la **mise en évidence microbiologique d'un *Clostridium difficile* producteur de toxines** dans les selles en l'absence d'autre cause évidente de diarrhée

Type 1		Selles dures et mucosées (ou bilieuses) d'évacuation difficile
Type 2		Selles dures, moules en saucisses et bâtonnets
Type 3		Selles dures, moules en saucisses, à surface écaillée
Type 4		Selles molles mais moules, en saucisses (ou serpentes)
Type 5		Selles molles mouillées, à bords nets et d'évacuation facile
Type 6		Selles molles mouillées, à bords déchiquetés
Type 7		Selles totalement liquides

Échelle de Bristol

Diarrhée : Bristol 5-7 + ≥ 3 selles/j ou $>$ normale pour l'individu

Ou

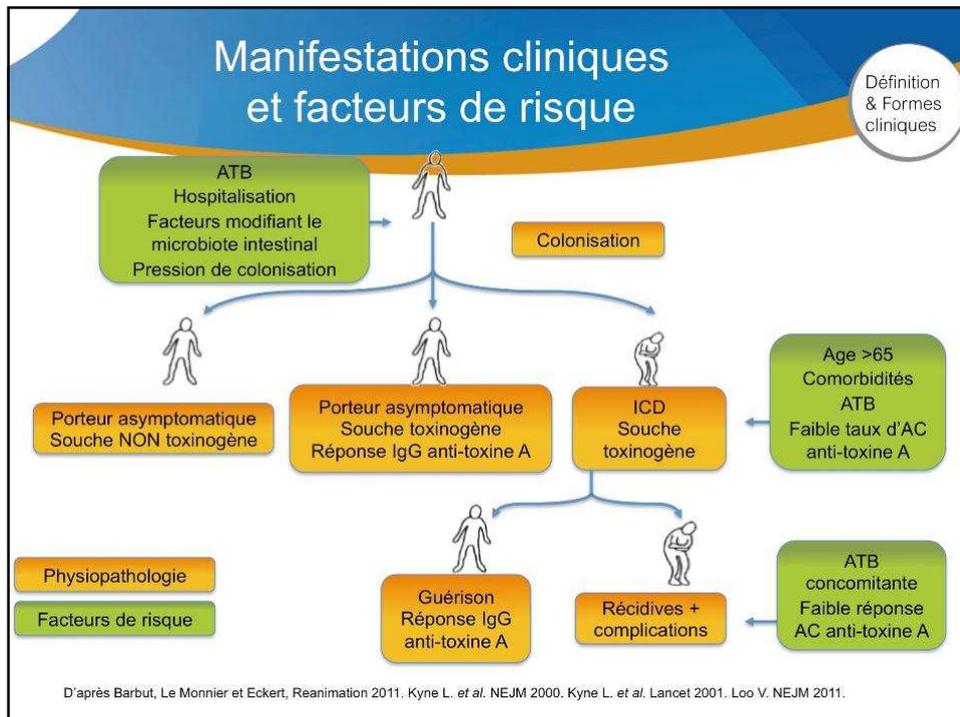
Iléus

Ou

Mégacôlon toxique : colon transverse > 8 cm + sepsis sévère

+ Confirmation microbiologique

(ii) Une **colite pseudomembraneuse** (endoscopie ou histologie)



Epidémiologie & Impact



EMC dif
Essentiels Médicaux
Clostridium difficile

Quelle est la place des ICD dans les infections nosocomiales ?

Épidémiologie & Impact

Prévalence

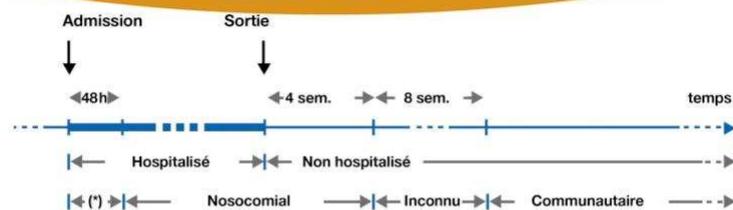
	Etats-Unis (2010)	Europe (2012)	France (2012)
Prévalence Infections Associées aux Soins (IAS)	4,0 %	6,0 %	5,1 %
Fréquence de <i>Clostridium difficile</i> parmi les germes responsables d'IAS	12,1 % (1 ^{er} rang)	5,4 % (8 ^e rang)	2,7 % (9 ^e rang)

Magill SS. NEJM 2014; 370:1198-208.

<http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Enquete-nationale-de-prevalence-des-infections-nosocomiales-et-des-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-France-mai-juin-2012>
<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-pps.pdf>

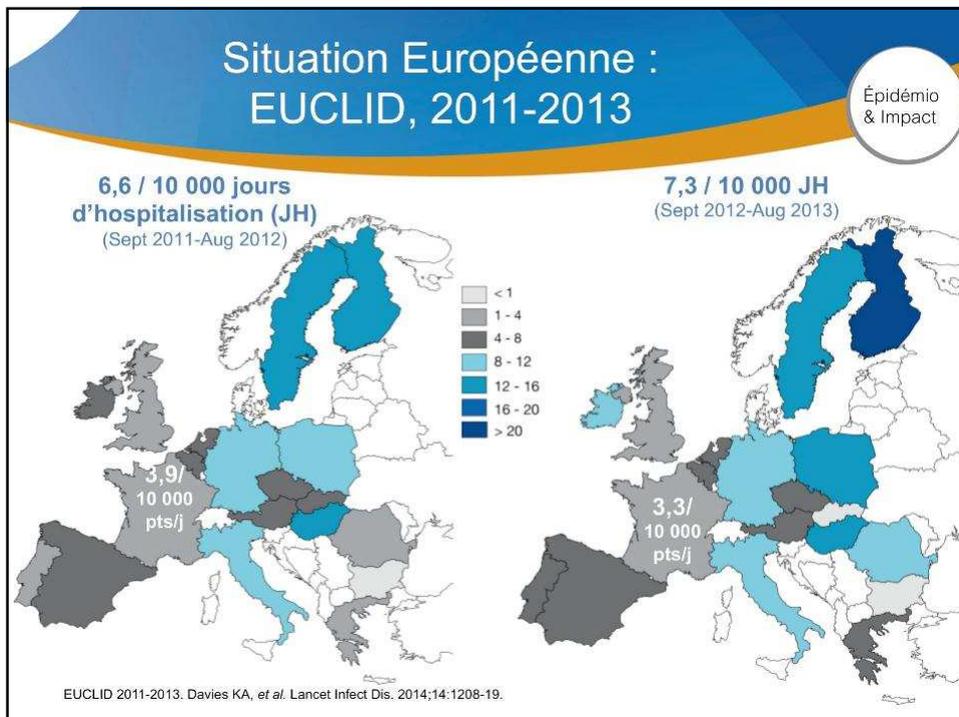
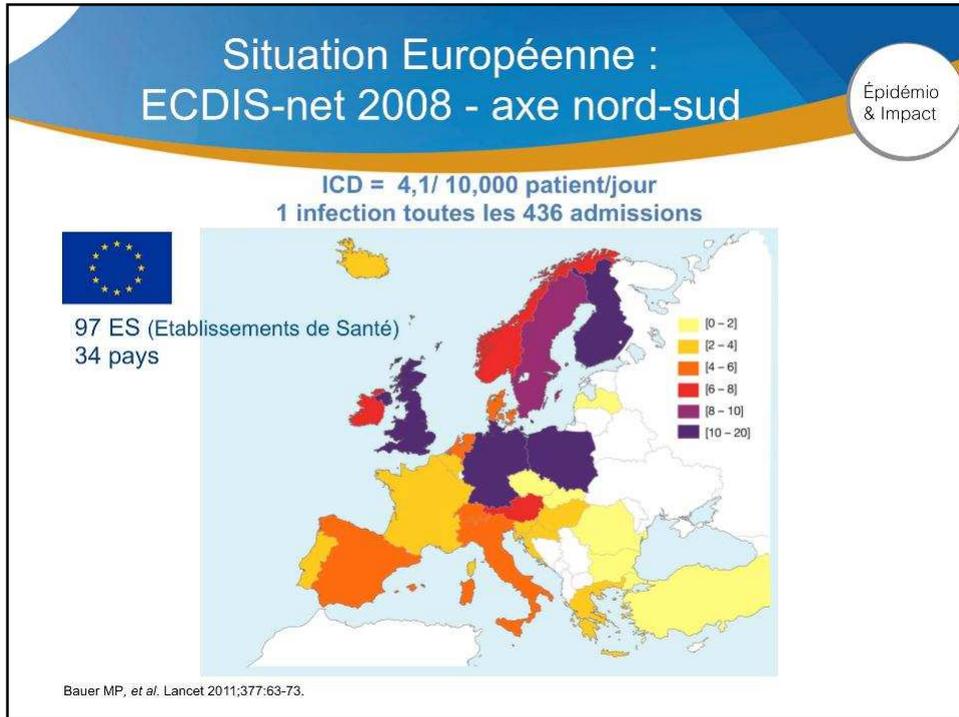
Comment définit-on les cas communautaires et nosocomiaux ?

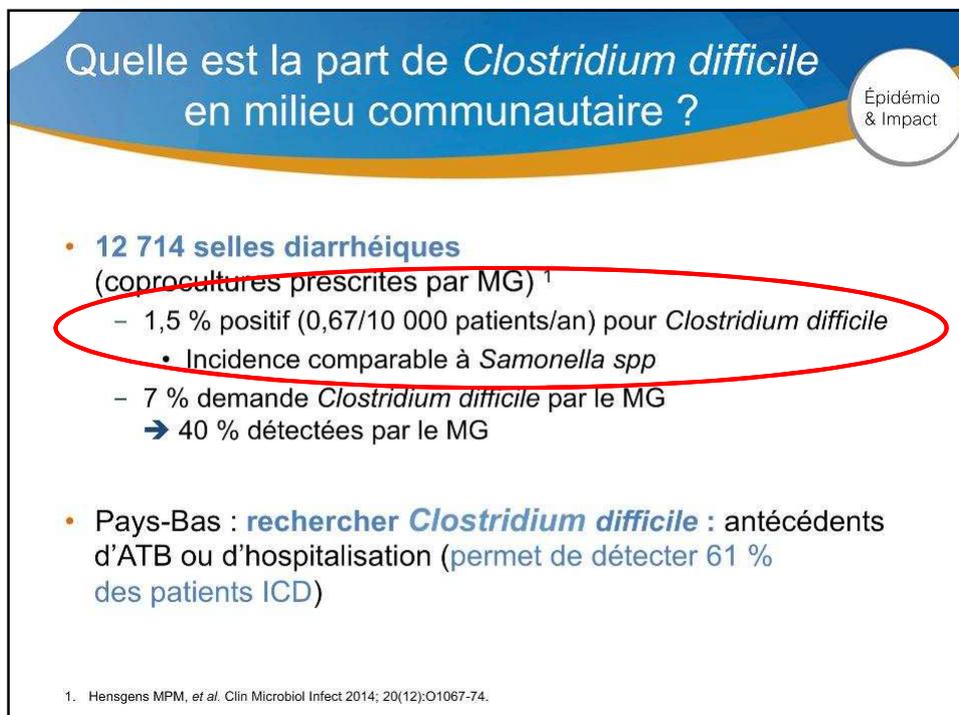
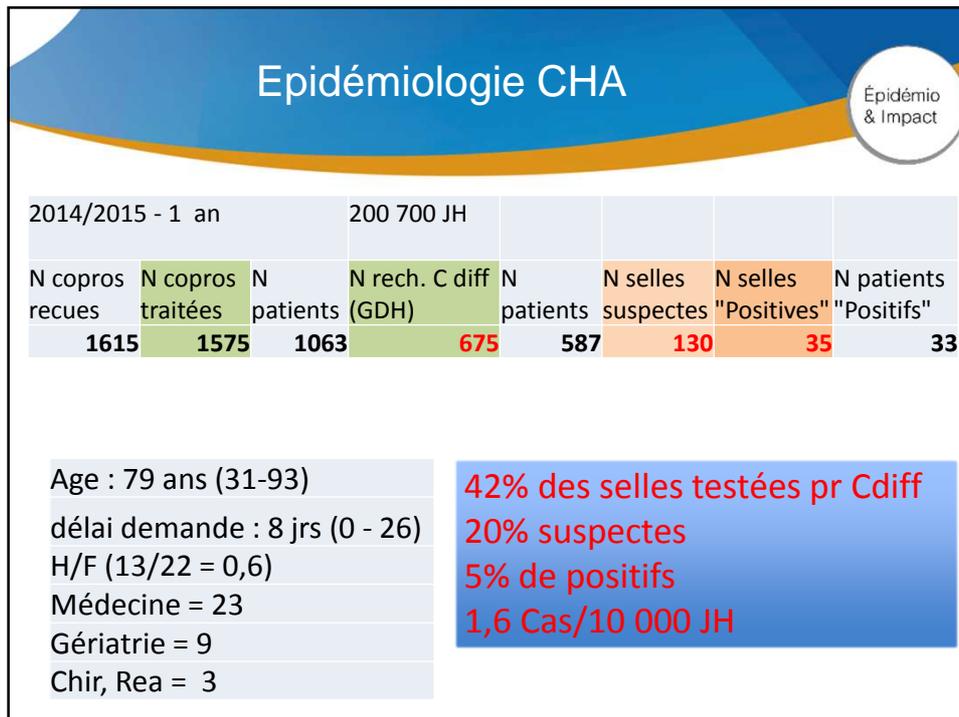
Épidémiologie & Impact



- ICD communautaire : ICD présente à l'admission du patient ou survenant dans les 48 heures après l'admission ET absence d'ATCD d'hospitalisation dans les 12 semaines précédentes
- ICD nosocomiale : ICD survenant après 48 d'hospitalisation ou dans les 4 semaines suivant la sortie de l'hôpital
- **ICD-RAISIN 2009 : 1 316 cas d'infections à *Clostridium difficile***
 - 66 % d'origine nosocomiale (acquis dans l'ES ou importé d'un autre ES)
 - 28 % d'origine communautaire
 - 6 % origine indéterminée

McDonald LC, et al. ICHE 2006;28:140-6. Eckert C, et al. Med Mal Infect 2013;43:67-74.





Que retenir à propos des toxines ?

Physio-pathologie

Contribution des toxines A et B et de la toxine binaire dans la virulence des souches

- Mutants isogéniques (souche R20291 =PCR ribotype 027)
- Toxines A et B peuvent provoquer des colites, indépendamment l'une de l'autre
- Toxine binaire potentialise l'action de la toxine A et présente une certaine virulence

ICD

Temps critère d'infection principal (jours)

Pas d'ICD

R20291 A-B-C A-B-C A-B-C A-B-C A-B-C

Virulence des souches de *Clostridium difficile* chez les hamsters. Groupes de 8-10 hamsters et *C. difficile* R20291 (A+ B+ C+) ou une toxine des souches mutantes, A- B+ C-, A+ B- C-, A- B- C-, A- B+ C+, A+ B- C+, ou A- B- C+. Le délai entre infection et critère d'évaluation est présenté en jours. La durée était fixée à 14 jours. Les statistiques utilisent une analyse de la variance et le test t de Student. * p < 0,05.

Kuehne SA, et al. J Infect Dis 2014;209(1):83-6.

Épidémiologie & Impact

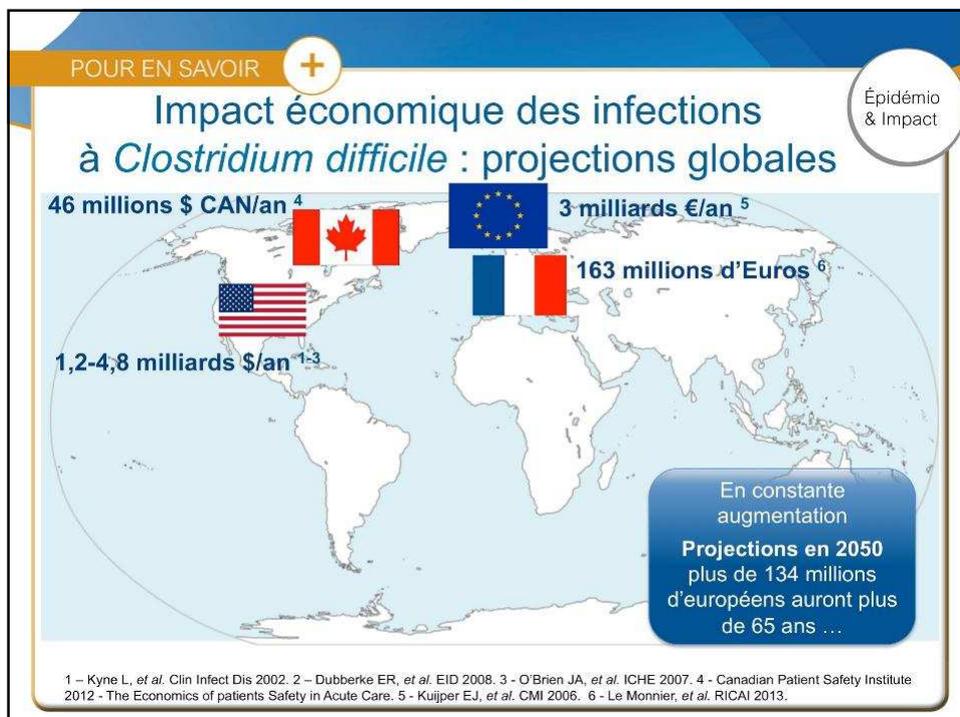
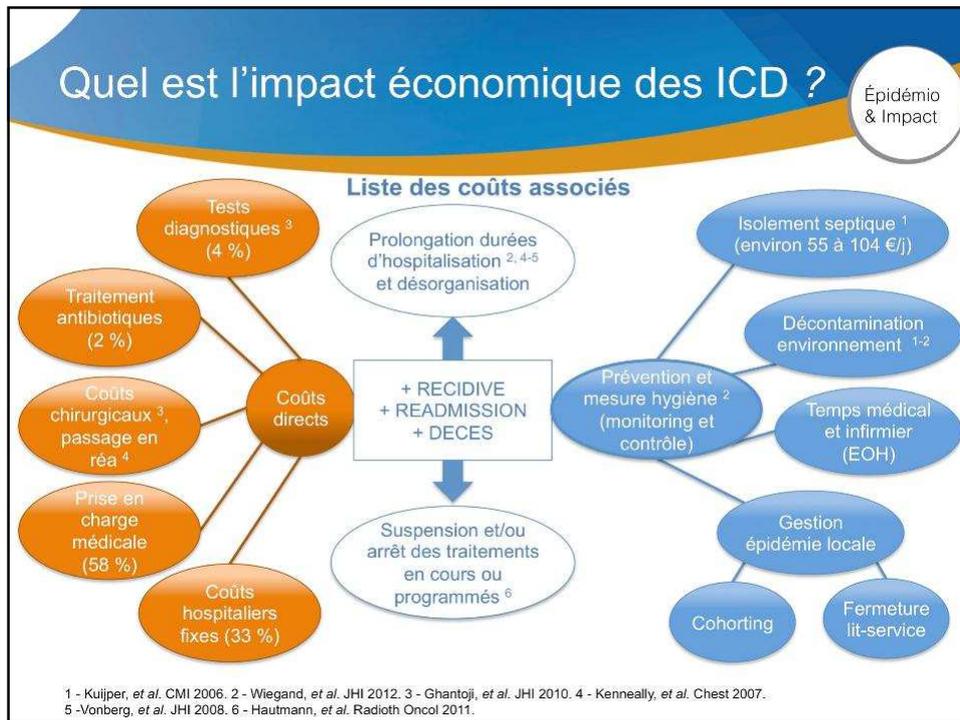
POUR EN SAVOIR +

PCR-ribotypes en Europe

Proportion d'isolats totaux (%)

PCR-ribotypes

Davies KA, et al. Lancet Infect Dis. 2014;14:1208-19.



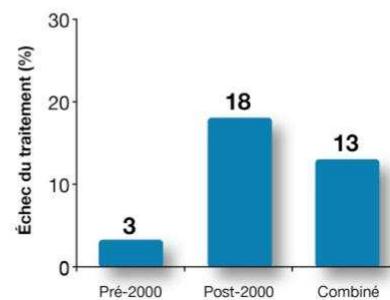
Take home messages



Quelle est l'évolution des ICD depuis 1995 ?

Épidémiologie & Impact

- ICD sont plus **fréquentes**
 - Incidence x 3-8 en Amérique du Nord en 10 ans
- ICD sont plus **sévères**
 - Mortalité (5 % en 1990 vs 13,8 % en 2003)
 - Complications (6 % vs 18,2 %)
- ICD sont plus souvent **réfractaires aux traitements standards**
 - Echec du métronidazole x 2,5 (9,6 % vs 25,7 %)
 - Récidives x 2 chez les patients > 65 ans (28,9 % vs 58,4 %)



McDonald LC, *et al.* EID 2006. Pépin J, *et al.* CMAJ 2004. Musher DM, *et al.* Clin Infect Dis 2005. Aslam S, *et al.* Lancet Inf Dis 2005.

Que retenir des évolutions récentes depuis 2007 ?

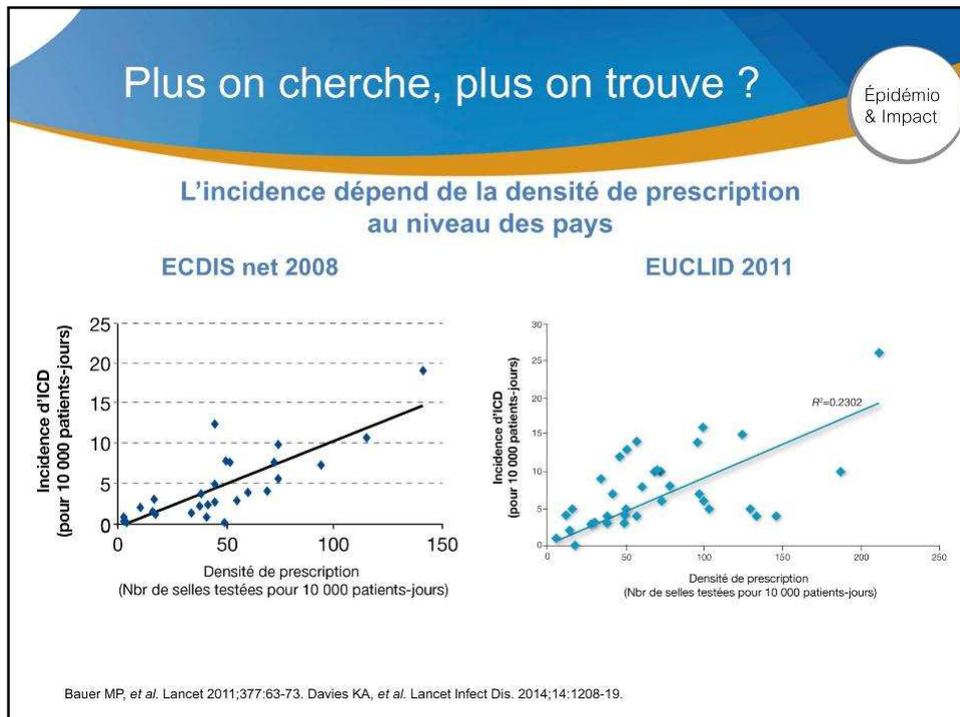
Épidémiologie
& Impact

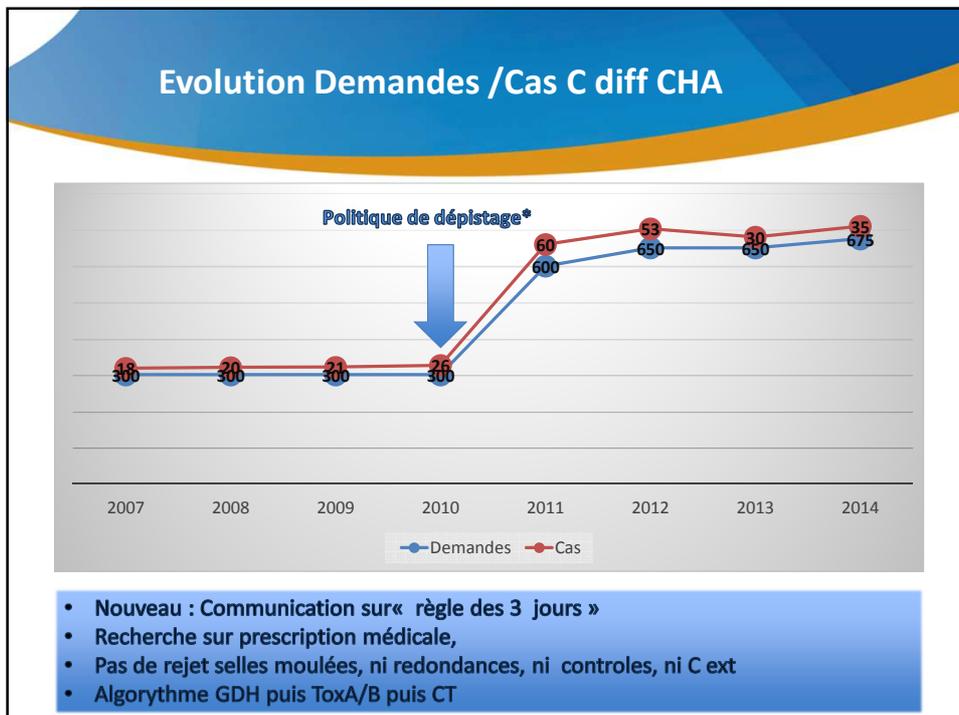
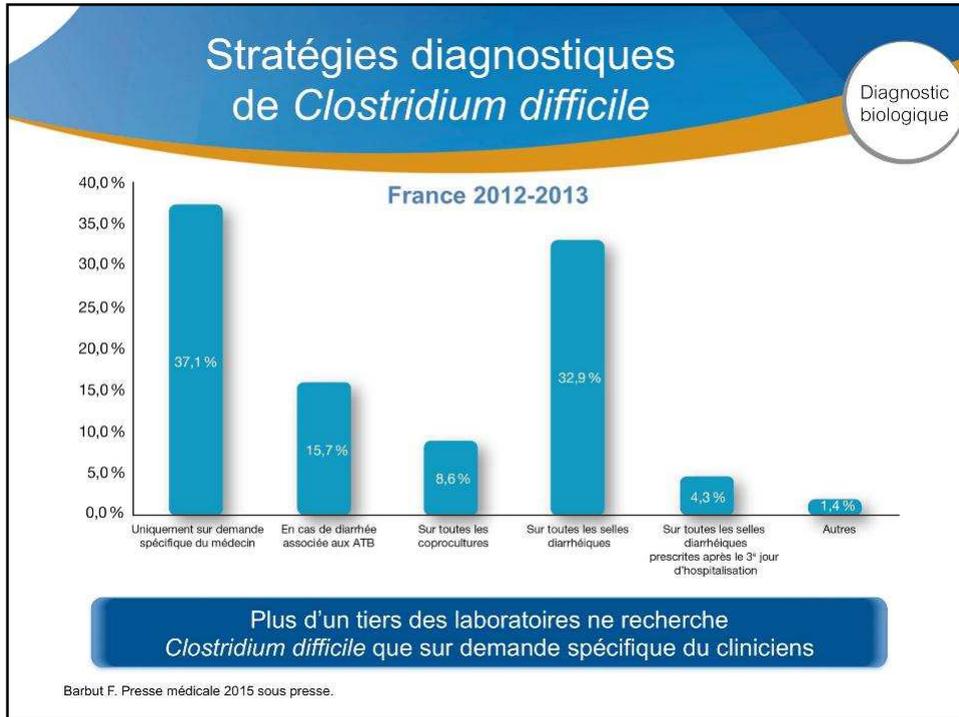
- **Emergence de nouveaux clones**
 - 078/126 (formes sévères, communautaires, adultes jeunes)
- **Nombre de cas communautaires en progression**
 - **ECDIS 2008** (Europe) (509 ICD)
 - 20 % communautaires
 - **ICD-RAISIN 2009** (France) (1316 cas)
 - 28 % communautaires
- **Profils de patients atypiques**
 - Patients jeunes sains (femmes en *peripartum*, enfants)
 - 24-54 % sans ATCD ATB (formes communautaires)
- **ICD concernent le milieu vétérinaire**
 - Epidémies dans des élevages de porcelets, volailles, veaux...
 - Déséquilibre de flore (ATB, jeunes animaux)
 - Isolement de *Clostridium difficile* dans les viandes, légumes, coquillages...
 - Plus fréquent aux USA qu'en France

Goorhuis A, et al. Clin Infect Dis 2008. Bauer MP, et al. Lancet 2011. Eckert C, et al. Med Mal Infect 2013. CDC MMWR 2005. Songer GJ, et al. EID 2009. Gould LH, et al. Clin Infect Dis 2010.

Diagnostic biologique





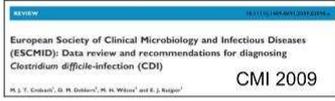


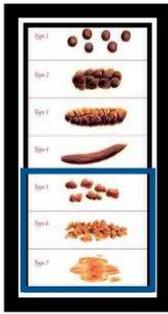
Quelle place accorder au diagnostic microbiologique ?

Diagnostic biologique



- Une ICD est définie par “(i) un tableau clinique compatible avec une ICD **et la mise en évidence microbiologique d'un *Clostridium difficile* producteur de toxines** dans les selles en l'absence d'autre cause évidente de diarrhée ou (ii) une colite pseudomembraneuse”
- **Recommandations générales**
 - Uniquement selles diarrhéiques (Echelle de Bristol : 5, 6, 7)
 - Recherche systématique en cas de diarrhée associée aux soins
 - Pas de répétition de tests
 - Contrôle en fin de traitement non indiqué





Quelles sont les méthodes microbiologiques de référence ?

Diagnostic biologique

2 méthodes de référence (cibles différentes)

Test de cytotoxicité des selles (CTA)



Toxine libre

Très spécifique, moins sensible

➔ **Signe la maladie**

CTA + chez seulement 48 % de 56 patients ayant une CPM ¹

Culture toxigène (CT)



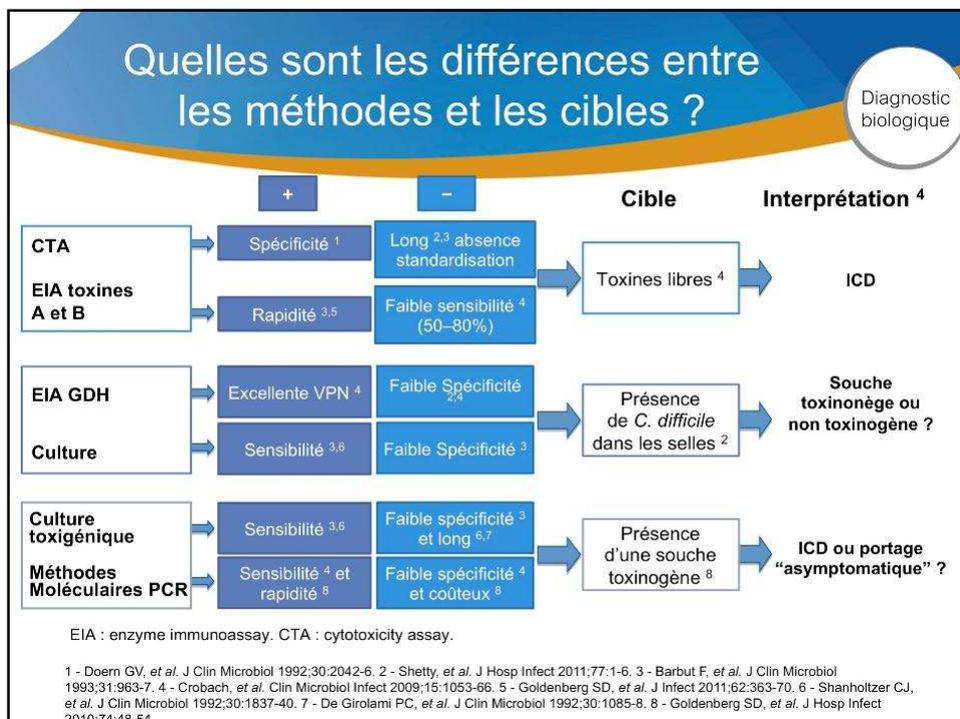
Souche toxigène

Très sensible, moins spécifique

➔ **Colonisation ou infection ?**

Portage asymptomatique fréquent de *C. difficile* à l'hôpital (7,4 %) ²

¹ - Johal SS, et al. Gut 2004;53:673-7. ² - Loo VG, et al. NEJM 2011;365:1693-703.



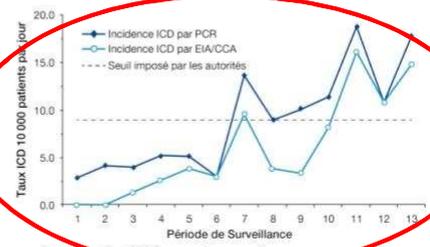
POUR EN SAVOIR 

Diagnostic biologique

Quel est l'impact des méthodes moléculaires sur l'incidence des ICD ?

- **Augmentation de l'incidence**
 - 10,3 cas pour 10 000 patients/j (PCR) *versus* 4,9 (EIA) ¹
 - Augmentation de 50 % :
 - 8,9/10 000 patients/j (PCR) *versus* 5,8 (GDH-toxine + CTA) ²

	EIA	PCR	p
Nombre d'échantillons	2 579	2 534	< 0,01
Nombre positifs (%)	167 (6,5)	382 (15,1)	< 0,01
Taux d'ICD ^a	4,9	10,3	< 0,01



^a Cas par 10 000 patients jours.

Résultats des tests d'échantillons consécutives de selles pour recherche *C. difficile* par dosage immuno-enzymatique (EIA) et PCR pendant 3 mois.

NB : Test EIA utilisé avant le 19 Octobre 2010 et PCR utilisée après.

1 - Fong KS, *et al.* ICHE 2011. 2 - Longtin Y, *et al.* Clin Infect Dis 2012.

POUR EN SAVOIR 

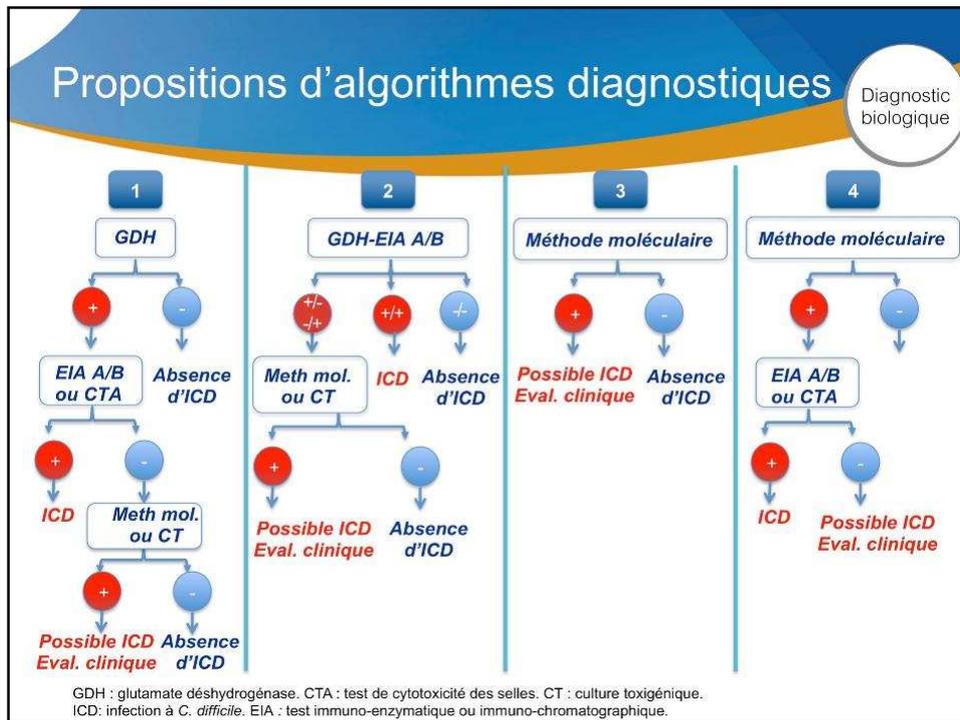
Diagnostic biologique

Quel est l'impact des algorithmes sur le coût ?

Algorithme	Coût estimé (US \$)	
	Par test	Pour 1000 tests
Wampole Toxine A/B EIA seule	7,89	7 890 (1 EIA) 14 462 (1 EIA répété pour des prélèvements initiaux négatifs) 20 348 (2 EIA répétés pour des prélèvements initiaux négatifs)
C. Diff QuikChek GDH Ag/ToxinEIA en relais GeneOhm RT-PCR pour résultats discordants	11,50 (QuikChek seul) + 26,95 pour RT-PCR	13 663 (utilisation d'algorithme à 2 niveaux)
BD GeneOhm RT-PCR seul	26,95	26 950
Progestro Cd RT-PCR seul	25,00	25 000

Prévalence des ICD estimée à 10 %.

Vasoo S, *et al.* J Microbiol Immunol Infect 2014;47:75-8.



Algorithme CHA : atouts et faiblesses

J0 -1	J0 -2	J0-3	J2-7	J 4-9	J4-9	J4-9	J>10	Fréquence CHA
GDH	TOXA/B EIA	Conclusion -1	CULTURE	TOXA/B CULT	ATBgramme	Conclusion -2	Typage	
neg	NE	Absence d' ICD	NE	NE	NE	NE	NE	80%
pos	neg	ICD possible, Alerte mail isolement	neg	NE	NE	Pas d'ICD Levée isolement	NE	8%
pos	neg	ICD possible, Alerte mail isolement	pos	neg	NE	Pas d'ICD Levée isolement	NE	7%
pos	neg	ICD possible, Alerte mail isolement	pos	pos	Flagyl/Vanco	ICD probable Maintien isolement	A évaluer	2%
pos	pos	ICD Alerte mail isolement	neg	NE	NE	ICD Maintien isolement	NE	1%
pos	pos	ICD Alerte mail isolement	pos	neg	Flagyl/Vanco	ICD Maintien isolement	A évaluer	1%
pos	pos	ICD Alerte mail isolement	pos	pos	Flagyl/Vanco	ICD Maintien isolement	A évaluer	1%

POUR EN SAVOIR +

Diagnostic biologique

Pourquoi ne pas répéter un test diagnostic ?

- Pratique fréquente et coûteuse
- Même patient testé 2 fois dans un délai de 7 jours (13,7 % de EIA, 12,4 % de tests PCR) ¹
- La fréquence de résultats qui deviennent positifs alors qu'ils étaient négatifs au cours d'un premier test est faible
- La répétition d'un test peut conduire à un faux positif (par manque de spécificité) ²

Auteurs	Technique	Patients (n)	Gain diagnostic
Aichinger, <i>et al.</i> 2008 ¹	EIA A + B, PCR	5 788 2 827	1,9 % (7 days) 1,7 % (7 days)
Renshaw, <i>et al.</i> 1996 ³	CTA	2009	1 %

EIA : enzyme immunoassay. CTA : cytotoxicity assay. PCR : polymerase chain reaction

1 - Aichinger E, *et al.* J Clin Microbiol 2008;46:3795-7. 2 - Litvin M, *et al.* Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:1166-71.
3 - Renshaw AA, *et al.* Arch Pathol Lab Med 1996;120:49-52.

POUR EN SAVOIR +

Diagnostic biologique

Pourquoi ne pas réaliser un test de contrôle à la fin d'un traitement ?

- Les spores sont détectables chez 7 % (2/28) des patients à la fin d'un traitement ¹
- *Clostridium difficile* est isolé des selles de 56 % des patients (15/27) dans les 1 à 4 semaines qui suivent le traitement ¹

Pourcentages de culture positive chez 52 patients traités pour leur ICD

Stade	Pourcentage de culture positive (%)
Avant traitement	100
J3 du traitement	78
Résolution de la diarrhée	20
Fin du traitement	10
1-2 semaines après le traitement	48
3-4 semaines après le traitement	48
5-6 semaines après le traitement	12

1 - Sethi AK, *et al.* Infect Control Hosp Epidemiol 2010;31:21-7.

Sur quels critères évaluer l'efficacité du traitement ?

Traitement
& Suivi

- L'efficacité d'un traitement repose sur :
 - **Des critères cliniques :**
 - **Amélioration de la symptomatologie digestive (72 h ou 3 - 5 j en cas de traitement par métronidazole)**
 - Des critères biologiques (diminution précoce de la CRP)

Take home messages

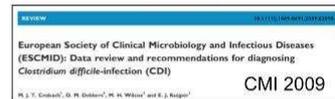


Quelle place accorder au diagnostic microbiologique ?

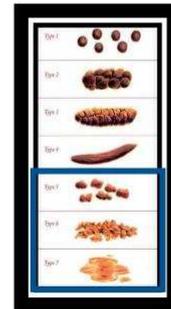
Diagnostic biologique



- Une ICD est définie par “(i) un tableau clinique compatible avec une ICD **et la mise en évidence microbiologique d'un *Clostridium difficile* producteur de toxines** dans les selles en l'absence d'autre cause évidente de diarrhée ou (ii) une colite pseudomembraneuse”



- **Recommandations générales**
 - Uniquement selles diarrhéiques (Echelle de Bristol : 5, 6, 7)
 - Recherche systématique en cas de diarrhée associée aux soins
 - Pas de répétition de tests
 - Contrôle en fin de traitement non indiqué



Kit C diff

- **Des Indications de recherche communes**
 - « règle des 3 jours »
 - prescription médicale seulement
 - ambulatoires
 - élimination selles moulées, redondances à J7, contrôles post tt
- **Un algorithme « 5 » commun avec GDH en screening (VPN ++++), puis selon possibilités techniques:**
 - Si négatif Pas d'ICD, pas d'isolement et STOP
 - Si positif Possibilité d'ICD, isolement, continuer
 - Tox AB et culture tox (moins cher, long*)
 - Bio Mol et Tox AB (plus cher mais sensible et rapide)
 - Utilité antibiogramme? Faut-il souche? Quand demander un ribotype
- ***Des recommandations d'hygiène à préciser** : faut-il isoler si Tox A/B négative à J0? puis lever ; ou faire le contraire?

Merci
(Tous au buffet des desserts !!!!!)



Essentiels Médicaux
Clostridium difficile



43